

## EPILEPSIE ET VIE DE LA FEMME : SPECIFICITE DE LA PRISE EN CHARGE

### REVUE DE LA LITTERATURE

#### Epilepsy and women's life: particularities of their management. Literature review.

Maiga Y (1), Napon C (2), Kuate Tegoue C (3), Traore Y (4) Tekete I (4), Mounkoro N (4) Dolo A (4), Maiga My (5), Traore H.A (6).

1. Service de neurologie, CHU Gabriel Touré BP 267, Bamako, MALI ; 2. Service de neurologie, CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso; 3. Service de neurologie, Hôpital Laquintinie de Douala / Département de Médecine Interne et Spécialités, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1, CAMEROUN ; 4. Service de Gynéco-obstétrique, CHU Gabriel Touré BP 267, Bamako, MALI ; 5. Département de médecine, CHU Gabriel Touré BP 267, Bamako, MALI ; 6. Service de médecine interne, CHU du point, Bamako, MALI

**RESUME :** Huit personnes sur 1000 souffrent d'épilepsie dans le monde et 80% se trouvent dans les pays en développement [1]. L'Afrique sub-saharienne et l'Amérique latine ont des prévalences médianes élevées avec respectivement 15,4 % et 12,4 %, par comparaison aux prévalences observées en Europe (5,4%) 0 et à 5 à 10%0 en Amérique du nord [2]. Sur cette inégalité épidémiologique se superpose une disparité considérable dans la qualité des soins dispensés aux épileptiques, entre les pays à revenu faible et élevé et entre le milieu urbain et rural.

Dans ce contexte, l'un des sujets les plus controversés dans le domaine de l'épileptologie est la prise en charge des femmes épileptiques, de surcroît enceintes et de leur progéniture. En effet, être une femme épileptique n'est pas comme être un homme. Les préoccupations spécifiques aux femmes épileptiques concernent essentiellement la sexualité, la contraception, la reproduction, la fertilité et la tératogénicité anatomique et cognitive des médicaments anti-épileptiques. La sensibilisation des femmes épileptiques commence depuis la puberté jusqu'à la ménopause. Environ un tiers des femmes épileptiques subissent des variations de leur maladie liées au cycle menstruel, probablement du fait d'une neurotoxicité des oestrogènes (non contrebalancée par les progestatifs). Le problème de la tératogénicité des médicaments antiépileptiques (MAE) n'est pas résolu malgré la mise sur le marché des nouvelles molécules. Une collaboration étroite entre sages femmes, obstétriciens et neurologues et une sensibilisation des professionnels de santé sont essentielles pour une prise en charge globale des femmes épileptiques enceintes ou en âge de procréer.

**Mots Clés :** Epilepsie, femme, reproduction, médicaments anti-épileptiques, contraception, tératogénicité.

**SUMMARY :** Eight in 1,000 people in the world suffer from epilepsy, and 80 % of them are in the developing countries [1]. Sub-Saharan Africa and Latin America have higher median prevalence's 15.4 % and 12.4 %, respectively, compared to the prevalence in Europe, 5.4 %, and in North America, 5-10 % [2]. On this epidemiological inequality overlays a considerable disparity in the quality of care given to people with epilepsy, between developed and developing countries, and rural and urban areas.

In this context, one of the most controversial subject regarding epilepsy is the care given to epileptic patients and their offspring. In fact, being a woman with epilepsy is not as being a man. The specific concerns about women with epilepsy are essentially sexual development, contraception, reproduction, fertility, and anatomic and cognitive teratogenicity of anti-epileptic drugs. The awareness campaign of women with epilepsy starts from puberty until menopause. About one third of epileptic women experience variations in their disease linked to menses, probably due to the neurotoxicity of oestrogens (not counterbalanced by progestatives). The problem with the teratogenicity of anti-epileptic drugs is not resolved yet despite the availability of new molecules. A close collaboration between health practitioners (obstetricians and neurologists) and an awareness of health professionals are essential for a global care of pregnant epileptic women or at age to conceive.

**Key words:** epilepsy, woman, reproduction, anti-epileptic drugs, contraception, teratogenicity.

### INTRODUCTION

Huit personnes sur 1000 souffrent d'épilepsie dans le monde et 80% se trouvent dans les pays en développement [1]. L'Afrique sub-saharienne et l'Amérique latine ont des prévalences médianes élevées avec respectivement 15,4 % et 12,4 %, par comparaison à la prévalence en Europe estimée à 5,4% et à 5 à 10% en Amérique du nord [2].

Sur cette inégalité épidémiologique se superposent des disparités considérables dans les soins dispensés aux épileptiques, entre les pays à revenu faible et élevé et entre les milieux rural et urbain [3].

Dans ce contexte, l'un des sujets les plus controversés dans le domaine de l'épileptologie est la prise en charge des femmes épileptiques, de surcroît enceintes ainsi que leur

progéniture. Les préoccupations spécifiques aux femmes épileptiques, concernent essentiellement la sexualité, la contraception, la reproduction, la fertilité et la tératogénicité anatomique et cognitive des médicaments anti-épileptiques (MAE) [4]

Les études récentes ont jeté un nouvel éclairage sur les problèmes particuliers des femmes atteintes d'épilepsie. Ces études nous permettent de mieux comprendre comment situer les crises épileptiques par rapport aux diverses phases de la vie d'une femme, de la puberté à la ménopause [5]. Ainsi, les bénéfices d'une collaboration formelle entre les intervenants dans le domaine de l'épilepsie et les programmes médicaux de santé maternelle et foetale sont actuellement démontrés dans les pays qui la pratiquent [6]

Ce travail de synthèse et de revue bibliographique rédigé conjointement avec les gynécologues et obstétriciens a pour objectif de faire une mise au point à l'endroit des praticiens : neurologues, gynéco-obstétriciens, pédiatres, et généralistes sur les particularités de la prise en charge des femmes épileptiques, mais aussi sur les avancées dans ce domaine sensible. Nous avons tenté dans ce travail de respecter les particularités des différentes phases de la vie de la femme épileptique depuis la puberté jusqu'à la ménopause en passant par l'adolescence, la période de grossesse, et la période périnatale. Nous n'avons arbitrairement pas insisté sur l'éclampsie qui est une encéphalopathie aiguë, dont la définition ne correspond pas à une épilepsie maladie.

## MÉTHODE

Nous avons effectué une recherche dans la littérature médicale sur PubMed utilisant des combinaisons différentes des mots clés, ainsi qu'une revue exhaustive des résumés des communications orales et affichées des congrès internationaux d'épileptologie ou traitant de la vie reproductive des femmes épileptiques. Nous avons retenu les publications anglophones et francophones comportant des études de séries de malades, des essais thérapeutiques randomisés en double aveugle et des revues de la littérature portant sur les avancées pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques.

## RESULTATS

### Prévalence de l'épilepsie chez la femme

En France, on estime à environ 100 000 le nombre de femmes épileptiques en âge de procréer ; environ 5000 grossesses sont menées chaque année en France chez les femmes épileptiques. Si 92 à 96% de ces

grossesses se déroulent sans complication, il s'agit toutefois de grossesses à risque nécessitant la mise en place de mesures préventives [5].

En Afrique sub-saharienne, il semble exister une légère prédominance masculine en ce qui concerne la répartition des cas d'épilepsie selon le sexe. Cette surreprésentation masculine pourrait s'expliquer par une sous déclaration de la maladie chez les femmes jeunes en âge de se marier. Seulement 6 études, dont 4 au Nigeria, ont trouvé une prédominance féminine [2].

Au Togo, une étude communautaire montrait une prévalence qui dépasse 20 %, chez les hommes dans les tranches d'âge de 60-69 ans et 20-29 ans (respectivement 24,6 % et 24,2 %) et chez les femmes dans les tranches d'âge de 10-19 ans et 40-49 ans (respectivement 27,1 % et 22,1 %). Cette étude montre une prévalence plus élevée chez la femme en âge de procréer [7].

Au Mali, une enquête porte-à-porte réalisée auprès de 5 243 habitants, âgés de 7 ans et plus, vivant dans 18 villages, situés dans l'arrondissement de Tyenfala (région de Koulikoro) et de Baguineda (cercle de Kati) au Mali, rapportait 70 patients épileptiques, soit un taux de prévalence global de l'épilepsie de 13,35%. Sur cette population de patients épileptiques diagnostiquée au cours de cette étude communautaire, on notait 37 femmes et 33 hommes, soit un sex-ratio de 0,89 [8].

En pratique, sur le plan épidémiologique, l'épilepsie chez la femme en âge de procréer apparaît comme un problème majeur de santé publique qui pose un problème de prise en charge nécessitant une collaboration étroite entre l'ensemble des acteurs.

### Adolescence et Puberté

L'adolescence, c'est parfois les montagnes russes au point de vue émotionnel, psychologique, social et physique. L'épilepsie peut compliquer cette importante étape de la vie. Bien qu'un grand nombre de jeunes femmes atteintes d'épilepsie s'y adaptent bien, certaines se sentent isolées et très différentes des filles de leur âge. En ce qui concerne l'effet spécifique de l'épilepsie sur la puberté, l'apparition ou l'aggravation de certaines épilepsies en phase péri-pubertaire, ou au contraire l'amélioration dans d'autres cas est bien connue [9]. Cependant, dans la majorité des cas, l'épilepsie ne semble pas influencer le processus physiologique du déroulement de la puberté [10]. En outre dans certaines régions du monde et particulièrement dans le tiers monde, et au Mali en particulier, des travaux ont également fait état d'une

diminution du taux de mariage chez les femmes épileptiques [11]. Kamgno et al dans une étude réalisée au Cameroun rapporte 4,3% de patients épileptiques mariés contre 23,9% chez les témoins [12]

**Menstruation :** Des études révèlent que les fluctuations du taux d'hormones sexuelles femelles avant et durant les règles pourraient accroître la fréquence des crises chez certaines femmes. On a signalé chez certaines femmes atteintes d'épilepsie, en particulier chez celles qui présentent des crises partielles complexes, des troubles menstruels tels que l'aménorrhée, l'oligoménorrhée, l'irrégularité des cycles et l'absence de modifications du mucus cervical [13]

Aussi, un sujet qui, en pratique clinique, est fréquemment abordé avec les patientes concerne les rapports entre le cycle et la survenue de crises, ce qu'il est convenu d'appeler l'épilepsie cataméniale (épilepsie «cataméniale» ; de katamenios= mensuel).

Il s'agit d'un sujet sur lequel les études sont extrêmement divergentes puisque l'incidence de l'épilepsie cataméniale varie de 10 à 78% [14]. Cependant, la définition de cette entité est assez stricte, et se caractérise par la répartition de 75% des crises dans une période de 10 jours débutant 4 jours avant les règles [15], alors que Herzog définit 3 patterns : péri menstruel, péri-ovulatoire et lutéal. [16].

En outre, plusieurs études ont clairement démontré que la perception de patientes de la recrudescence menstruelle de leurs crises était le plus souvent inexacte ; néanmoins, il existe quelques arguments solides pour penser qu'une augmentation de la fréquence des crises était possible au cours de la période ovulatoire. La base de ces modifications est le sevrage brutal en progestérone précédant la survenue des règles [14].

D'autres facteurs favorisant la survenue des crises au cours de la période menstruelle ont été rapportés dans la littérature, notamment le rôle de la rétention hydrosodée dans la période péri menstruelle; avec un effet potentiellement favorable du captopril dans le contrôle des crises périmenstruelles [17] ; et le rôle de la fluctuation de la pharmacocinétique des médicaments anti-épileptique (MAE). Plusieurs études ont montré une baisse du taux de phénytoïne pendant la période menstruelle [18]. Parmi les thérapeutiques envisagées (supplémentation en progestérone, antagoniste des œstrogènes, contraceptif oral avec peu d'œstrogène et plus de progestérone, benzodiazépine, acétazolamide, augmentation des MAE), il n'existe pas de traitement

spécifique bien évalué permettant d'éviter cette recrudescence lorsqu'elle existe [15].

**Fertilité et épilepsie :** Les femmes épileptiques ont un taux de procréation de 25 à 67 % plus bas que la population générale [19]. En effet, l'épilepsie et ses traitements ont des interactions complexes avec la fonction reproductrice. On retiendra qu'il peut exister une diminution de la fertilité, un risque accru d'anomalies de cycles anovulatoires [20]. Dans l'étude réalisée au Cameroun par Kamgno et al [12], les hommes épileptiques avaient en moyenne moins d'enfants (0,63) que les témoins (1,02). Des résultats similaires étaient retrouvés chez les femmes, les épileptiques ayant une moyenne de 1,63 enfants contre 2,35 chez les témoins. Ainsi, 30 à 48 % des femmes épileptiques ont des troubles menstruels : cycles irréguliers, anovulation, insuffisance lutéale, aménorrhée, ménométrorragie [21]. Les crises et les décharges intercritiques et critiques, perturbent la sécrétion pulsatile de Gn RH et entraînent des anomalies de la fonction ovarienne (hypogonadisme hypogonadotrophique et dystrophie polykystique). En effet, la dystrophie ovarienne polykystique concerne 20 à 40% des femmes épileptiques versus 4 à 6% de la population générale. Il s'agit d'un syndrome défini par l'association : hirsutisme, acné, obésité ; anovulation chronique ; résistance à l'insuline ; élévation des androgènes. Le rôle du valproate de sodium est fortement suspecté dans sa genèse [22].

**Contraception et épilepsie** [13, 23]

Le risque d'inefficacité des contraceptifs oraux (CO) est connu avec les médicaments inducteurs enzymatiques: phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, oxcarbamazépine, topiramate. Elle est devenue beaucoup moins fréquente pour les produits les plus récents. Parmi ces derniers, il existe des interactions avec les contraceptifs oraux pour le topiramate et l'oxcarbazépine, qui sont faiblement inducteurs enzymatiques pour le cytochrome P450.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite avec la gabapentine, le lévétiracétam, le vigabatrin, la prégabaline ou le zonisamide. Le choix de la contraception chez la femme traitée par les AE inducteurs enzymatique va se porter soit sur un autre mode de contraception, soit sur un contraceptif oral qui contient au minimum 50µg d'œstrogènes.

En pratique, une méthode contraceptive, mécanique ou pharmacologique, est donc recommandée chez les patientes épileptiques en âge de procréer ; une grossesse doit dans la

mesure du possible être planifiée et encadrée par une équipe pluridisciplinaire (neurologue, gynécologue, médecin généraliste, pédiatre).

**Sexualité des femmes épileptiques :** Plusieurs études ont montré qu'il existe plus de troubles sexuels chez la femme et l'homme épileptique, que dans une population contrôle. Selon certaines études [24], la prévalence de ces troubles est comprise entre 14 et 50% chez les femmes et 30 à 66% chez les hommes. Le stigma lié à l'épilepsie pourrait amener les patientes et les professionnels de la santé à ignorer les questions de sexualité et de reproduction chez les femmes épileptiques notamment les plus jeunes.

**En cas de grossesse :** La grossesse, l'accouchement et l'allaitement du bébé peuvent se dérouler sans incident pour autant que la femme et son partenaire aient obtenu des réponses à un certain nombre de questions importantes, de préférence avant le début de la grossesse. Ainsi, une seule étude rapporte la survenue de crises limitées à la seule durée de la grossesse [25]. Ordinairement, la grossesse n'est pas considérée comme une cause d'épilepsie, sauf si celle-ci est la complication d'une autre affection neurologique, telle qu'une thrombose veineuse cérébrale qui est très épileptogène, susceptible de compliquer les périodes de grossesse.

**Influence de la grossesse sur l'épilepsie :** Les données disponibles suggèrent que la moitié environ des patientes épileptiques enceintes n'aura pas de modification de fréquence de leurs crises. D'autres études montrent que les autres patientes risquent plus d'être aggravées qu'améliorées [26]. L'étude européenne multicentrique (EURAP) nota 63,6% de stabilisation des crises au cours de la grossesse, 17,3% d'aggravation, et 15,9% de diminutions [27]. En pratique, l'influence de la grossesse sur la fréquence des crises épileptiques maternelles a fait l'objet d'études nombreuses, dont les résultats sont parfois discordants avec 0 à 46% d'augmentation de la fréquence des crises [28]. L'évolution pendant la grossesse est difficile à prévoir à l'échelon individuel ; le risque de recrudescence des crises semble plus élevé lorsque la fréquence mensuelle des crises était supérieure à 2 avant la grossesse. En pratique, la grossesse ne paraît pas augmenter la fréquence des états de mal épileptiques [5]. De nombreux facteurs sont susceptibles d'agir sur la fréquence des crises épileptiques pendant la grossesse [29] : facteurs hormonaux (hyperoestrogénie) et métaboliques ; troubles du sommeil ; mauvaise observance du traitement ; modification de la

cinétique des antiépileptiques (baisse des taux sériques).

**Influence de l'épilepsie sur la grossesse :** Les crises avec chute risquent de provoquer des traumatismes et des blessures plus ou moins graves pour la mère et l'enfant [13]. En général, on ne note pas de modification notable du déroulement de la grossesse dans la plupart des études. Une étude Suédoise récente (n=1350) retrouve un risque relatif plus élevé de pré-éclampsie et d'hémorragie de la délivrance [29]. Dans l'étude européenne dite EURAP, on a noté 133 avortements spontanés dont 100 (74%) chez des femmes n'ayant pas eu de crise et 30 mort-nés dont 15 sans crise. En outre, la mortalité périnatale semble plus élevée sans facteur clairement identifié (iatrogène, facteurs héréditaires, statut socio-économique bas) [27]. Un petit poids de naissance (<2 500g) et une prématurité ont également été retrouvés plus fréquemment chez les femmes épileptiques, sans qu'il ait été possible de connaître le rôle respectif du type de crise, de leur fréquence ou des différents médicaments [30, 31].

**Influence de l'épilepsie sur le fœtus :** L'épilepsie n'aurait qu'un rôle secondaire dans la survenue d'anomalies foetales. Dans une étude menée de 1986 à 1993 (n= 128 049), 316 grossesses sous MAE, 93 grossesses chez des épileptiques non traitées et 508 grossesses témoins ont été étudiées. On ne note pas de différence entre les enfants des témoins et les enfants d'épileptiques non traitées [32]. Le risque lié aux crises épileptiques survenant pendant la grossesse n'est pas connu de façon précise. Les états de mal convulsifs restent associés à une mortalité fœtale très élevée [33].

**L'effet tératogène des antiépileptiques** [29, 34, 35 36]. Le risque de malformations congénitales majeures et mineures chez les enfants de femmes épileptiques traitées est globalement multiplié par 2 à 3 par rapport au risque de la population générale. Dans une méta-analyse de 5 études prospectives européennes sur 1221 enfants exposés, on ne notait pas de différence notable entre les médicaments de référence : le taux de malformation était en moyenne de 8 % (2-3% dans la population générale) en monothérapie [34]. En outre, le taux de malformation est également plus élevé chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées, et chez les enfants issus de pères épileptiques. Les malformations congénitales les plus fréquentes sont les malformations faciales et palatines, les malformations cardiaques (anomalies du septum inter ventriculaire), les anomalies de fermeture du tube neural (craniorachischisis,

Spina bifida), les malformations urogénitales et digestives. En pratique, l'augmentation du risque avec le nombre de médicaments est très nette, de même que le lien avec la posologie, démontrer uniquement pour le valproate de sodium et est fortement suspecté pour la lamotrigine.

**La supplémentation en acide folique :** Expérimentalement, elle diminue le risque de spina bifida chez l'animal traité par valproate. Cependant, elle ne semble pas diminuer le risque de malformations associé à carbamazépine (CBZ), Phénitoïne (PH), Phénobarbital (PB).

L'efficacité de la supplémentation en folate avant la conception et pendant l'embryogénèse a été établie dans la population générale en prévention primaire et secondaire des anomalies de fermeture du tube neural, les doses utilisées variant de 0,36 à 5mg par jour. Le consensus actuel est toutefois en faveur de la prescription de folate un à deux mois avant la conception et durant toute l'embryogénèse. En revanche, il n'existe pas de consensus quant à la dose recommandée. [37]

**L'accouchement :** La majorité des femmes épileptiques peut accoucher normalement par voie basse [5, 29]. Le risque de complications obstétricales (hémorragies vaginales, éclampsie, prématurité, césarienne) est toutefois plus élevé que celui de la population générale et serait globalement multiplié par 2 chez la femme épileptique. L'anesthésie péridurale n'est pas contre-indiquée et semble même recommandée car elle permet de limiter les efforts expulsifs. La mortalité périnatale demeure plus élevée que dans la population générale. La fréquence des crises généralisées tonico-cloniques est estimée à 1 à 2 % des cas durant le travail et durant les 24 premières heures du post-partum, la survenue des crises étant parfois favorisée par la privation de sommeil et la rupture du traitement.

**Développement psychomoteur de l'enfant :** Plusieurs études rapportent des troubles du comportement et des troubles cognitifs chez les enfants de mères épileptiques. Les déterminants de cette complication sont : la polythérapie et le valproate qui entraîneraient le plus de « retentissement », en particulier sur le quotient intellectuel (QI) verbal [31, 38] et plusieurs grandes études longitudinales semblent confirmer ce risque, en occurrence dans les cas d'exposition du fœtus au PHT et au VPA [37]. Il a également été suggéré que ce risque pourrait être corrélé à la posologie de VPA inférieure ou égale à 1000 mg/jour [39].

**Allaitement :** Tous les antiépileptiques classiques sont présents dans le lait maternel,

à des concentrations variables (VPA: 5 - 10%, PHT : 30%, PB : 40%, CZB : 45%, PRM : 60%, ESM : 90%). Toutefois, la prise d'un traitement antiépileptique ne constitue pas, à elle seule, une contre-indication à l'allaitement maternel, qui pourrait d'ailleurs limiter le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né [40]. La décision d'allaiter ou non doit rester une décision individuelle, prise en accord avec le pédiatre, et en cas d'allaitement, la tolérance du nouveau-né doit être évaluée.

**La période périnatale :** Outre l'administration systématique à tous les nouveau-nés de 1mg de vitamine K1 par voie IM, de la vitamine K1 par voie orale (10mg par jour) doit être prescrite chez la mère à partir de la 36<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée en cas de traitement inducteur enzymatique (qui diminue les facteurs de coagulation vitamine K dépendants) pour prévenir le risque d'hémorragie néonatale [23, 33]. De façon beaucoup plus exceptionnelle et imprévisible, le valproate de sodium peut être responsable d'un syndrome hémorragique néonatal grave, non lié à un déficit en vitamine K1, rapporté à une hypofibrinémie sévère. Un syndrome de sevrage et des troubles du comportement peuvent s'observer chez le nouveau-né, dont l'intensité, le type et la date de survenue varient en fonction de l'antiépileptique et la dose utilisés. Les symptômes sont peu spécifiques, transitoires et le plus souvent bénins.

**Ménopause :** Durant la ménopause, environ 40% des femmes signalent une aggravation des crises, 27% s'améliorent, et 1/3 ne signalent pas de modification. Le traitement hormonal substitutif est significativement associé à une augmentation de la fréquence des crises au cours de la ménopause, notamment chez les femmes ayant une épilepsie cataméniale [23]. Selon certaines études, on observe un taux plus élevé de ménopause précoce chez les femmes qui présentent des crises partielles complexes que chez celles qui ont d'autres types de crises. Quant à l'hormonothérapie substitutive, elle pourrait déséquilibrer une épilepsie instable, cet effet étant proportionnel à la dose [9]

**Epilepsie et structure osseuse :** Les femmes épileptiques ont un risque élevé de fractures, d'ostéoporose et d'ostéomalacie [40]. Cette susceptibilité particulière, nécessite une collaboration continue entre les praticiens, afin d'améliorer la qualité des soins prodigués aux femmes épileptiques.

**Situation particulière des crises d'éclampsie :** L'éclampsie est un accident aigu paroxystique compliquant une toxémie

gravidique, dont la complication la plus spectaculaire est la crise épileptique, le plus souvent généralisée, sans signe neurologique en foyer. Il s'agit d'une encéphalopathie métabolique secondaire à une insuffisance circulatoire placentaire avec comme conséquence des crises convulsives voire un état de mal épileptique. Parmi les facteurs de risque, il y a l'hypertension artérielle (HTA), les néphropathies, les pathologies métaboliques etc. Les antécédents d'épilepsie ne sont généralement pas retenus. Il faut donc rappeler ici la distinction entre les crises épileptiques liées à une situation aiguë et l'épilepsie maladie proprement dite qui se caractérise par la répétition spontanée des crises. [41]. Il est important de signaler ici, que l'épilepsie secondaire à une éclampsie est exceptionnelle. Ainsi, un seul cas est rapporté dans la littérature : il s'agit d'une épilepsie du lobe temporal avec sclérose hippocampique [42].

## CONCLUSION

Les progrès réalisés en matière de prise en charge de l'épilepsie chez la femme, depuis l'adolescence jusqu'à la ménopause, nous permettent d'envisager une amélioration de la qualité de service dans le traitement de cette pathologie stigmatisante et handicapante chez la femme. Ce risque tératogène bien qu'indiscutable est tout de même marginal et nécessite une information précise des patientes et leur famille ainsi que des mesures de prévention et de dépistage. Le risque lié aux crises épileptiques elles-mêmes et le risque accru des complications obstétricales méritent aussi d'être correctement pris en charge. Ces risques divers rendent essentielle une collaboration étroite entre neurologue, obstétricien, généraliste et pédiatre tout au long de la vie de la femme épileptique. En observant quelques règles simples, la qualité de l'offre de service alloué aux patientes épileptiques peut être optimisée. La meilleure prise en charge se fera par une équipe pluridisciplinaire. Dans le contexte africain, comme ailleurs, la mise en place d'un registre des grossesses constitue l'unique moyen fiable de suivi et d'étude épidémiologique à grande échelle pouvant nous fournir des informations sur la situation spécifique de l'Afrique

## REFERENCES

1. WHO/OMS. Disease and neuroscience Department of Mental Health and Substance Abuse. Atlas country resources for neurological disorders 2004. World Health Organization Ed, Geneva, 2004, 59p.
2. Tran DS, Ngoungou EB, Quet F, Preux PM.

Management of epilepsy in developing countries. *Med Trop* 2007; 67(6):635-43.

3. Ana-Claire Meyer, Tarun Dua, Juliana Ma, Shekhar Saxenab & Gretchen Birbeck. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a Systematic review. *Bull World Health Organ* 2010; 88:260-266
4. Karceski S, Morell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005; 7(suppl 1): S1-64.
5. Semah H, Isnard V, Lamy C. Epilepsie et grossesse. *Neurologies* 2003 ; 6 : 123-9.
6. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin.* 2004; 22:799-820
7. Agnon Ayélola Koffi Balogou, Katanga Beketi, Mofou Belo, Akouavi Kowu, Eric Kodzo Grunitzky. Epidémiologie de l'épilepsie dans la préfecture de Tone au Togo. *Epilepsies* 2001 ; 13 (3) : 185-9.
8. G. Farnarier, S. Diop, B. Coulibaly, S. Arborio, A. Dabo, M. Diakite, S. Traore, A. Banou, K. Nimaga, T. Vaz, O. Doumbo. Onchocercose et épilepsie enquête épidémiologique au mali. *Med Trop* 2000 ; 60 :151-155
9. Harden C, Labar D, Koppel B, et al. Factors influencing the age at menopause in women with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (suppl 7): 231-232.
9. Harden CL. Sexuality in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7(Suppl 2): S2-6.
10. Sophie Arborio, Yannick Jaffré, Ogobara Doumbo, Jean-Pierre Dozon, Guy Farnarier. Etude anthropologique de l'épilepsie au Mali. Enquête en milieu rural bambara. *Epilepsies* 2001 ; 13, (1) : 39-45.
11. Kampgno J, Pion SD, Boussinesq M. Demographic impact of epilepsy in Africa: results of a 10-year cohort study in a rural area of Cameroon. *Epilepsia* 2003; 44 (7): 956-63.
12. Ben Hamouda, Mrabet A. Particularities of epileptic women's care. *Tunis Med* 2009; 87 (3): 169 - 172.
13. Foldvary-Schaefer N, Harden C, Herzog A, Falcone T. Hormones and seizures. *Cleve clin J Med* 2004; 71 (suppl 2) : S 11-8.
14. Zahn C. Catamenial epilepsy: clinical aspects. *Neurology* 1999; 53: S34-7.
15. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (4): 572.
16. Ansel B andal L: epilepsy and menstruation role of the water retention. *Lancet* 1956

17. Bäckström T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976; 54 ( 4): 321-4
18. Yerby, M . Treatment of epilepsy during pregnancy. Second edition. Williams and Wilkins. 1996; 785-798.
19. Kariuki JG, Joshi MD, Adam AM, Kwasa TO, Machoki M. Fertility rate of epileptic women at Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J* 2008; 85 (7): 341-2
20. Murialdo, G. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *S. Endocrinol. Invest.* 1997; 20: 519.
21. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyala VV. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43:446-51.
22. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9:117-24.
23. Harden CL. Sexuality in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7(Suppl 2):S2-6.
24. Teare AJ. True gestational epilepsy. A case report. *S Afr Med J* 1980; 57 (14): 546-7
25. Yerby MS. Risks of pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 suppl 1 : S23-6
26. EURAP Study Group. Seizure Control and Treatment in Pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006; 66: 354–360.
27. Tomson, U Lindbom, B Ekqvist et a. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancy and 59 patients. *Epilepsa* 1994; 35: 122-130.
28. Yerby, O Devinsky. Epilepsy and pregnancy. In: O Devinsky, E Feldmann, B Hainline, eds. *Neurological complications of pregnancy*. New York: Raven Press; Ltd; 1994: 45-63.
29. Pilo C; Wide K; Winbladh BP. pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 ( 6) : 643-6
30. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 2002; 22:299-308.
31. J Omtzigt, F Los, D Grobbee et al. The risk of spina bifida aperta after first trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5): 119-25.
32. Teramo K , Hiilesmaa V, Bardy A . Fetal heart rate during a grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979; 7:3-6.
33. Samrén EB; Van Duijin CM; Koch S; Hiilesmaa VK; Klepel H; Bardy AH; Mannagetta GB. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (9) 957-8.
34. Zahn C, Morrell M, Collins S . Management issues for women with epilepsy. A revue of the literature. *Neurology* 1998; 51: 9498-956.
35. Kaneko S, Kondo T. Antiepileptic agents and birth defects. *CNS drugs* 1995; 3: 41-55.
36. Hernandez- Diaz S, Weller MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343 ( 22): 1608-14
37. Vinten J, Adab N, Kini U et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005; 64: 949-54.
38. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006; 29:1-21.
39. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia* 1998; 39: 1226-31.
40. Commission on epidemiology of epilepsy. International League against Epilepsy. *Epidemiologic studies on epilepsies*. *Epilepsia* 1993;34: 595-6
41. Eclampsia ,hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy. Accident or Association? *Neurology*. 2004, 62: 1352-1356.
42. Thomas P. Traitement médical des épilepsies. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie*, 17-045-A-50, 1999, 11p.

**Tableau 1.** Consensus des experts Américains: Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. [40]

## **QUE FAIRE CHEZ UNE FEMME EPILEPTIQUE DESIRANT UNE GROSSESSE ?**

### Avant la conception

- Informer des risques liés aux traitements antiépileptiques, aux crises elle-même, ainsi que des risques de complications obstétricales
- Planifier la grossesse
- Réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique
- Si un arrêt du traitement paraît envisageable, il doit être fait au moins 6mois avant la conception
- Utiliser si possible une monothérapie à la dose minimale efficace (inférieure à 1000mg pour le valproate de sodium)
- Fractionner les doses journalières
- Prescrire une supplémentation en acide folique d'au moins 0 ;4mg/kg /jour au moins un mois avant la conception

### Pendant la grossesse

- Poursuivre la supplémentation en acide folique durant toute l'embryogénèse
- Faire réaliser des échographies de hautes résolutions par échographiste entraîné, la surveillance étant calquée sur le suivi établi de la grossesse normale (12<sup>e</sup> 22<sup>e</sup> 32<sup>e</sup> SA) avec l'ajout volontiers de deux échographies : 6-8 SA (détermination précoce le l'âge gestationnel pour une bonne programmation de la surveillance ultérieure) et à 16 SA (dépistage précoce des anomalies majeures de fermeture du tube neural, recherche d'un aspect des contours crâniens en 'citron' qui évoque une spina bifida.)
- Ne pas modifier le traitement antiépileptique si le traitement est stabilisé
- Veiller à l'observance du traitement
- Prescrire 10mg /jour de Vitamine K per os pendant le dernier mois de grossesse

### Pendant le travail et après l'accouchement

- Accouchement par voie basse possible dans la majorité des cas
- Pas de contre-indication à l'anesthésie péridurale
- Veiller à la poursuite du traitement antiépileptique
- Présence du pédiatre souhaitable
- Surveillance du nouveau-né (syndrome de sevrage)
- Adaptation du traitement antiépileptique dans les premières semaines du post-partum
- L'allaitement n'est pas contre indiqué.

**Tableau 2** Médicaments antiépileptiques commercialisés en France en 1988  
(Les molécules en [DCI] sont énumérées par ordre d'apparition dans la pharmacopée française)  
[43]

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire
<b>Phénobarbital</b>	Alepsal®	comprimés suppositoires	15, 50, 100,150 mg 15, 50,100 mg
	Aparoxal® Gardénal®	comprimés	100 mg 10, 50, 100 mg
	Kaneuron®	ampoules injectables solution buvable	40, 200 mg 1 mg/goutte
<b>Phénytoïne</b>	Di-hydan® Dilantin®	Comprimés ampoules injectables	100 mg 250 mg
<b>Primidone</b>	Mysoline®	comprimés	250 mg
<b>Ethosuximide</b>	Zarontin®	capsules sirop	250 mg 250 mg/mesure
<b>Carbamazépine</b>	Tégrétol®	comprimés solution buvable	200 mg 100 mg/mL
	Tégrétol LP (1990)	comprimés à effet prolongé	200 mg, 400 mg
<b>Valproate</b>	Dépakine® Dépakine chrono®	Solution buvable	200 mg/ mL
		Sirop	200 mg/mesure
		Comprimés gastrorésistants	200 mg, 500 mg
		comprimés à effet prolongé	500 mg
		Solution buvable	200 mg/ mL
		Comprimés entériques ampoules injectables*	200, 500 mg 400 mg
<b>Vigabatrin</b>	Sabril®	Comprimés	500 mg
		Poudre à dissoudre	500 mg
<b>Felbamate**</b>	Taloxa®	Comprimés	400, 600 mg
		Solution buvable	600 mg/5 mL
<b>Gabapentine</b>	Neurontin®	gélules	100, 300, 400 mg
<b>Lamotrigine</b>	Lamictal®	Comprimés dispersibles comprimés***	5, 25, 100 25, 50 mg
<b>Tiagabine</b>	Gabitril®	comprimés	5, 10, 15 mg
<b>Topiramate</b>	Epitomax®	comprimés	50, 100, 200 mg
<b>Fosphénytoïne</b>	Prodilantin ®	flacons solution injectable	750 mg****
<b>Diazépam</b>	Valium®	ampoules injectables	10 mg
		comprimés	2,5, 10 mg
		solution buvable	10 mg/30 gouttes
		sirop	2mg/5 mL
<b>Nitrazépam</b>	Mogadon®	comprimés	5 mg
<b>Clonazépam</b>	Rivotril®	comprimés	2 mg
		ampoules injectables	1 mg
		solution buvable	1 mg/10 gouttes
<b>Clobazam</b>	Urbanyl®	gélules	5 mg
		comprimés	10, 20 mg

\* : lorsqu'une prise orale n'est pas possible.

\*\* : prescription soumise à des conditions particulières.

\*\*\* : instauration du traitement.

\*\*\*\* : correspondant à 500 mg de phénytoïne base.